

524,808

Rec'd PCT/PTC 15 FEB 2005

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日:

2004年3月18日(18.03.2004)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2004/022100 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 47/40, 47/24, 9/14, 9/127, 9/10, 31/337

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/000663

(22) 国际申请日: 2003年8月13日(13.08.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
02128845.3 2002年8月15日(15.08.2002) CN  
02149146.1 2002年11月25日(25.11.2002) CN(71)(72) 发明人/申请人: 刘云清(LIU, Yunqing) [CN/CN];  
刘西瑛(LIU, Xiying) [CN/CN]; 刘炜(LIU, Wei)  
[CN/CN]; 刘彤(LIU, Tong) [CN/CN]; 中国北京市海  
淀区学院路38号, Beijing 100083 (CN)。(74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI &  
PARTNERS); 中国北京市西城区宣武门西大街129号  
金隅大厦602室, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:  
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: SOILD NANO PHARMACEUTICAL FORMULATION AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 固体纳米药物及其制备方法

(57) Abstract: A method of preparing low water-soluble drug into solid nano pharmaceutical formulation is disclosed. According to the characters of molecular aggregates such as supermolecular chemical micelles and vesicles, the formulation which based on the hydroxylated  $\beta$ -cyclodextrin and phospholipid is prepared under the condition of hyperthermia sterilization and decompression. Such nano formulation is sterile partical or powder with loose porosity. For directly intravenous use, the formulation has targeting activity, sustained release and long circulating characters. While as a solid oral product, it has fast-release, fast-effective, and improved bioavailability characters, and is readily melted in mouth. The formulation utilizes secure vehicles, traditional equipments and methods, thus, it is suited to be used and manufactured widely. Also disclosed is intravenous formulation of anticancer paclitaxel, which characterized that there has no polyoxyethylenated castor oil in it. Such intravenous formulation is nonallergic so that it has higher security and efficiency compared to present commercially available paclitaxel formulations.

(57) 摘要

一种将难溶性药物制备为固体纳米药物的方法。以羟丙基倍他环糊精与磷脂为基质, 根据超分子化学胶束、囊泡等分子聚集体的特性, 以亲水性有机溶剂和水为条件, 在加温灭菌和减压下制备。该纳米药物为疏松、多孔的无菌颗粒或粉末, 直接供静脉输注制剂, 具靶向性、一定的缓释性和长循环性。作口服固体制剂, 可口融, 具速释性, 速效和提高生物利用度。该纳米药物采用安全的辅料和常规的设备和方法, 普遍适用和易于大规模生产。本发明还特别提供了抗癌药紫杉醇静脉注射剂, 其中不含聚氧乙烯蓖麻油并且无致敏性, 其安全性和药效优于市售紫杉醇注射液。

WO 2004/022100 A1

## 固体纳米药物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种固体纳米药物及其制备方法，具体而言涉及将难溶性有机药物与一种两亲性基质（载体）配合，制备成固体纳米药物。本发明还涉及注射用紫杉醇纳米药物及其制备方法。

### 背景技术

对于水中难溶性药物而言，采用常规方法制备的配方制剂，其生物利用度差而且高度可变，从而影响了药效。对于新的活性化合物，采用常规方法制备的配方制剂，则会影响临床前筛选和临床试验的结果，甚至造成筛选的失误。据报道，估计约有40%通过组合化学筛选的活性物质难溶于水，这与临床应用的难溶药物所占比例基本相同。由此可见，“增溶”无疑是药物研究的重大课题。

近年来研究的热点除制备为水溶性配合物等方法外，一项新发展是纳米技术。这种技术是利用物理或物理化学的方法，将药物高度分散为稳定的亚微米颗粒（纳米晶），使药物具有诸多新特性，如增加溶解度，显著提高生物利用度，稳定和提高药效，赋予靶向性，缓释和延效等。经这样处理的药物可用于加工胃肠道和胃肠道外用，特别是静脉输注用药等剂型，发展前景广阔。

纳米技术的成功与否目前主要决定于制备技术的效率、是否适合大规模生产及生产成本、特别是所采用载体的安全性是否被认可以及所能加工的制剂剂型。就生产技术而言，已用于生产的主要有研磨法。如Elan公司的NanoCrystal技术（在稳定剂存在下制备纳米晶），另一类是超临界流体技术，以及一些派生的类似技术。Elan公司用NanoCrystal技术生产的片剂西罗莫司（Sirolimus免疫抑制剂）于2001年上市，为纳米技术药物首例上市，尚有其他品种在开发中。以上方法都需要专有设备和专门的技术，一般制药企业难以掌握。

常规的制药方法以种种赋形剂作载体的纳米药物制剂，由于载体（赋形剂）和制备方法尚不能适合临床需要和适应工业生产的要求，多数处于研究阶段。

著名抗癌药紫杉醇的水中溶解度为0.006mg/ml，在水中实际不溶，其静脉输注

制剂的关键技术是解决它在水中的溶解性。目前临床应用的制剂如中国产品紫素，泰素，美国产品Taxol（美国BMS公司），Anzatax（澳大利亚Faulding公司）等产品，都是采用聚氧乙烯蓖麻油（Cremophor EL表面活性剂）和无水乙醇（v/v 1:1）作溶剂，制成30mg/5ml的溶液，加水溶解，并在8~12h内稳定（不析出结晶），临床应用时用注射用溶剂（如5%葡萄糖等）稀释后静脉滴注。但这些制剂存在以下问题：

1.聚氧乙烯蓖麻油可促进组胺的释放，具强致敏性，要求用药前即预服抗组胺药（口服和注射），并严格监控。

2.聚氧乙烯蓖麻油可以将常用的聚氯乙烯输液器中的增塑剂邻苯二甲酸二辛酯浸提到药液中增加毒性。因此，必须采用聚乙烯和玻璃输液器。

这些问题给患者和医生都造成诸多不便，增加患者的痛苦和医疗成本。成为一个亟需解决的问题。因此制备不含聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇静脉注射制剂，便成为研究的热点。近年来国内外的药学家作了大量研究，例如，“不含聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇静脉注射剂研究进展，魏晓慧等，中国医药工业杂志 Chinese Journal Pharmaceuticals 2001.32(4) 188页”。报道已经研究的剂型包括静脉注射液，静脉注射普通乳，亚微乳及微乳，毫微粒（晶）等以及紫杉醇的聚乙二醇衍生物，以蛋白质作载体的复合物等制剂取得了明显的进展。但大都尚不符合用药的安全性和工业生产的要求，至今未见上临床和上市的报道。

最近以聚谷氨酸为载体的水溶性静脉注射剂，在美国和英国分别进行Ⅱ期和Ⅰ期临床试验。见“Scrip 2001(2690)14”。Acusphere公司一种独特的紫杉醇配方进入了临床试验，这种制剂属于疏水药物输送系统（HDDS），见“因特网信息（May 30,2002）”，韩国三洋公司的紫杉醇新配方Genexol-PM (1) 经美国FDA的许可将进行Ⅰ期临床试验，见“Scrip 2002(2734/35)31”。以上报道说明研究工作取得了突破性进展，并且是多方面的。这些制剂大都属于纳米制剂。

国内的研究仍处于实验室阶段，无论是载体的采用和制备工艺与生产和临床均有相当的距离，见“紫杉醇长循环固态脂质纳米粒的制备和体内外研究，陈大兵等，药学报Acta Pharmaceutical Sinica 2002,37(1) 54~58”。纳米制剂作为水中难溶药物非肠道和肠道用药的新技术是目前药物制剂研究的热点。但其进入临床和生产的成功与否取决于载体的安全性，易选择性，工艺设备及方法的常规化等。

本发明的目的在于提供一种固体纳米药物及其制备方法。本发明使用一种两亲

性基质成分，利用基质成分在溶液中的两亲特性，在常规条件下制备出了药物的固体纳米颗粒，满足了临床需要。并且，本发明适合于在常规条件下将多种水中不溶或者难溶的药物制备为纳米颗粒。本发明的方法尤其是适用于制备水中难溶性药物紫杉醇的水溶性纳米颗粒。

## 发明概述

本发明的一个方面，在于提供一种制备固体纳米药物的方法，包括：将药物与双亲体系作用；形成双亲物质与药物的配合物；和浓缩、固化膨化得到无菌的固体纳米药物。

本发明的另一个方面，在于提供一种制备药物配合物的方法，包括：提供一种双亲体系；将药物与双亲体系作用；和形成双亲物质与药物的配合物。

本发明还提供一种紫杉醇的固体纳米颗粒，该紫杉醇纳米颗粒可以溶解于水中制成注射液，形成微乳或者亚微乳状溶液。

## 发明的详细说明

### 1. 定义

在本说明书所用术语“双亲物质”，是指具有亲水性和亲脂性的物质。本发明中，优选的双亲物质包括羟丙基倍他环糊精和磷脂。

在本说明书所用术语“胶束”，是羟丙基倍他环糊精在水溶液中形成的微观结构，内呈疏水性，外围亲水，其大小在1~10nm之间。

在本说明书所用术语“囊泡”，是磷脂在水中形成的微观结构，也叫作微泡体或者脂质体，内核为水，外围亲脂，内核直径视不同情况可有20~30nm，数十、直至数百纳米。药物制剂的纳米尺度通常为1~1000 nm。

在本说明书所用术语“配合物”，是指前文所述羟丙基倍他环糊精，磷脂与化合物（药物等活性物质）以弱键结合形成的配位化合物。也可以将其看作两种或者两种以上的物质形成的具有特定空间结构的复合物。在此所用，“配合物”并不限定物质之间的作用力形式或者作用方式，仅仅是用于描述两种或者两种以上的物质经过一定的相互作用后形成的稳定存在状态。在本发明中，“配合物”尤其用于指称药物或者具有药用前景的化合物以胶束、囊泡等微观结构形成的复合物，其中药物或者具有药用前景的化合物处于胶束、囊泡等的内部，存在于一种相对封闭的微观环境

中；而整个复合物是以构成胶束、囊泡的两性物质与外界环境作用。为了描述方便，下文将“药物或者具有药用前景的化合物”简称为“药物”。本技术领域的技术人员应该理解到本发明的方法可以处理任何一种需要这种处理的化合物，尤其用于处理难溶性有机化合物，特别是水中难溶性有机药物。

在本说明书所用术语“浓缩”是指用本技术领域的常规技术，减少或者除去含有配合物的溶液体系中的溶剂，得到配合物。

在本发明书所用术语“固化”，是指上述配合物中构成胶束、囊泡的物质变得相对致密的过程。“固化”中，有可能发生了化学作用，比如分子间的弱键结合，也有可能仅仅是物理作用。膨化过程发生在固化过程中，于加热下减压：溶剂快速蒸发而发泡，形成多孔的疏松固体而易溶于水，与冻干有类似的效果。

本发明纳米药物可以用超分子化学原理来解释。在具体步骤中，包括将羟丙基倍他环糊精在溶液中形成胶束（胶束内呈疏水性，外围亲水，其大小在5~10nm之间），磷脂在水中形成囊泡（微泡体--脂质体，囊泡内核为水，外围亲脂，内核直径视不同情况可有20~30nm，数十、直至数百纳米），在水溶液中构成一种多元的稳定的双亲（亲水、亲脂）体系，由于胶束、囊泡都可以包容药物分子形成配合物，依分子识别和组装的原理，将药物结合进该系统，药物以分子态存在其中。

在本发明的一个实施方案中，是将羟丙基倍他环糊精和磷脂作为基质，把药物或者具有药用前景的化合物，特别是水不溶性或者难溶性的药物或者具有药用前景的化合物制备为与其结合的配合物，该配合物颗粒直径较小，达到了药物学上的纳米水平。

本发明的双亲体系的特征在于既亲水又亲脂的微观特性。也就是说，双亲物质具有亲水性和亲脂性。所以上述两种物质仅仅是例举性的，本发明并不限制实施当中使用的具体物质。本技术领域的技术人员在得到本发明的说明的情况下，可以依据本发明的精神和实质选择其他具有这类性质的物质，这些包括在本发明之内。这类物质在水中形成的微观形态，例如胶束和微囊等形态，可以随条件有所变化，这些变化也是在本技术领域的技术人员的理解之中。

双亲体系可以是包括一种溶质的，例如为羟丙基倍他环糊精的水溶液；也可以包括两种溶质，比如含有羟丙基倍他环糊精和磷脂的水溶液；还可以包括多种溶质，就是加入其他具有与羟丙基倍他环糊精和/或磷脂具有类似性质的物质的水溶液。

在此所用，双亲体系是含有双亲物质的体系。双亲物质就是既有亲水特性又有亲脂特性的物质，它们在水中或者亲水性有机溶剂中可以形成一定的微观结构，比如胶束和微囊等。这些结构可以看作微型容器。

进一步而言，为了促进不同的具有双亲性质的溶质在水溶液中的微观结构间的融合，可以使用适宜的表面活性剂。例如在羟丙基倍他环糊精和磷脂的水溶液中可以进一步加入表面活性剂吐温80，以便促进在水溶液中的它们分别形成的胶束和微囊的融合。

本发明的双亲体系的溶剂优选水。也可以是其他亲水性有机溶剂，例如乙醇。本发明的亲水性有机溶剂可以选自低级脂肪酸之类溶剂，烃类溶剂，卤代烃类溶剂，呋喃类溶剂，酰胺类溶剂，低级脂肪醇类，腈类溶剂，酮类溶剂和它们的混合物。但水的存在是必要的。

在本发明的具体实施方案中，上述有机溶剂选自乙酸甲酯，乙酸乙酯，乙酸丁酯，石油醚，环己烷，二氯甲烷，氯仿，四氢呋喃，二甲基乙酰胺，二甲基甲酰胺，甲醇，乙醇，丙醇，丁醇，乙腈，丙酮和它们的混合物。

在制备本发明的双亲体系时，溶剂的选择标准为是否该溶质可以在适当的溶剂中形成一定的微观结构，比如前述的胶束和囊泡。在本发明的一个优选实施方案中，所用溶质为羟丙基倍他环糊精和磷脂；溶剂为水。

本发明的双亲体系中的溶质在本发明的药物制备过程中，可能作为药物的载体发挥作用，也称为“基质”或者“载体”。所以在本发明中“基质配方”具有同样的涵义，用以表示本发明的双亲体系中的溶质配方。在本发明的制备过程中，可以使用表面活性剂和稳定剂等，所以“基质配方”也可以进一步包括表面活性剂和稳定剂等。

在本发明中，基质配方的一个具体情况是100%的羟丙基倍他环糊精。在本发明中，基质配方的另一个具体情况是羟丙基倍他环糊精和磷脂，它们的比例为1:0.05~0.3。

基质配方中可以视情况加入其他具有双亲性质的溶质，适宜的一种或者多种表面活性剂，一种或者多种稳定剂。这些表面活性剂的一种作用是促进本发明的双亲体系中溶质形成的微观结构间的融合等相互作用，因此采用类似物质替代此处所述表面活性剂也在本发明范围之内。当然这些添加成分也可以不加入基质配方中，而是在其他步骤中使用。

本发明的双亲体系的制备过程本质上是一个溶解过程。

根据目标药物或者具有药用前景的化合物的具体性质选择相应的上述溶剂和溶质，溶解制备用于该目标物质的双亲体系。

溶解过程在30~100℃的条件下进行，优选在60~75℃的条件下进行。基质配方中的溶质种类和溶解顺序可以有多种变化，溶剂也可以有多种选择，但是只要满足溶解后在溶液中形成需要的微观结构即可，例如微囊或者胶束等。当然在溶解过程中进行搅拌、调节酸碱度等操作也可以视需要进行。

双亲体系中的胶束、囊泡等微观结构都可以包容药物分子，形成与药物分子的配合物。本发明是依据分子识别和组装的原理，将药物结合进该系统，药物以分子态存在其中。

在本发明的一个优选实施方案中，羟丙基倍他环糊精与磷脂配合的基质是水溶性的，它们溶于水成为透明溶液或透明的微乳。在其中加入药物，药物就会被包容进羟丙基倍他环糊精形成的胶束与磷脂形成的微囊中。

药物与双亲体系的作用凭借了分子间的相互作用。如上所述，本发明提供的双亲体系是包含有微囊、胶束等微观结构的特殊液体体系。微观结构的内外亲脂和亲水性能的不同，以及这些微观结构本身的体积大小，是它们能够将水中难溶性物质，包括药物和具有临床应用前景的化合物，进行有实用价值的分散的基础。本发明的一个目的在于制备现有药物的新形态，即固体纳米药物；本发明的另外一个目的在于防止对具有临床应用前景的化合物发生漏选和误选，所以在本发明中，药物应该作广义理解，泛指需要增加其溶解度的物质。因此，本发明的方法的用途可以不限于制药和药物研究领域。

在双亲体系中，加入药物。药物通过分子间的相互作用被包入双亲体系的微观结构中，这种混悬液经过分装等常规的处理过程可以供应市场。双亲体系的微观结构有效实现了药物的分散。

进一步地，含有药物，或者目标物质的双亲体系可以通过一定的处理手段，获得固态的颗粒物质。例如，羟丙基倍他环糊精与磷脂配合的基质是水溶性的，它们溶于水成为透明溶液或透明的微乳。在其中加入药物，药物就会被包容进羟丙基倍他环糊精形成的胶束与磷脂形成的微囊中。液态时为透明的溶液，加热下减压浓缩时经透明或半透明玻璃状过程，固化，膨化干燥后呈疏松、多孔状。如果使用亲水

性有机溶剂溶解羟丙基倍他环糊精与磷脂，其变化没有明显不同。在本发明中，其中含有包含药物的微观结构的溶液在浓缩过程中，羟丙基倍他环糊精、磷脂等分子间有可能形成分子间以弱键结合的配合物，从而形成一个包被药物的化合物有序体。

膨化干燥后的疏松多孔状物质可以制成疏松多孔的固体无菌颗粒或粉末。这种颗粒或粉末在水中立即溶解，形成微乳或者亚微乳状液。由于羟丙基倍他环糊精和磷脂都具有阻止药物分子聚集的性能，药物在溶液中以1nm至约300nm，优选30nm至约300nm，更优选50 nm至约200nm，平均100~200nm的粒径，相对稳定地混悬在溶液中。如果加入了稳定剂，则效果更好。

透视电镜测定表明粒径分布在1~300nm之间，并在数小时，数日或更长的时间内相对稳定。筛选和评定基质配方的指标是载药量；粒径及粒径分布；混悬稳定性等。

本发明的方法可以用于多种药物，例如，但不限于：

- A 紫杉醇 (Paclitaxel, Taxol) 制剂；
- B 蒿甲醚 (Artemether) 制剂；
- C、双氢青蒿素 (Dihydroartemisinin) 制剂；
- D、白消安 (Busulfan) 制剂；
- E、尼莫地平 (Nimodipine) 制剂；
- F、尼群地平 (Nitrendipine) 制剂；
- G、硝苯地平 (Nifedipine) 制剂；
- H、地西洋 (Diazepam) 制剂；
- I、桂利嗪 (Cinnarizine) 制剂；
- J、洛伐他汀 (Lovastatin) 制剂；
- K、辛伐他汀 (Simvastatin) 制剂。

在本发明中，磷脂包括各种磷脂，例如豆磷脂等。

表面活性剂可以为吐温80，O/W型，其用量视不同药物经试验确定；

稳定剂可以为聚维酮 (PVP K<sub>30</sub>；K<sub>15</sub>) 或右旋糖酐40、70等，其用量经试验确定。

本发明的纳米药物具速释性，制成的片剂为口融片，速释高效；作静脉输注还



具有长循环性及靶向性等。

本发明的工艺方法可以采用常规的制药设备。能够进行大规模、高效率生产，产品的性状稳定，可直接或二次加工制备供注射或口服的多种制剂，是制备纳米药物的独特和普遍适用的，低成本的方法。

疏松多孔的固体无菌颗粒或粉末可直接或二次加工为制剂的具体实例如下：

1. 直接分装制备注射用粉针剂；
2. 加入辅料制备各种口服制剂；
3. 制成各种液体药剂等等。

特定而言之，本发明的目的是提供一种按上述超分子化学原理，将难溶于水的有机药物制备成新型固体纳米药物的方法。该方法使难溶药物显著增加水中溶解度，溶解速度，并具靶向性及一定程度的缓释和延效作用，以稳定和提高药效。可直接分装制备注射用针剂，也可用于二次加工制备供口服的片剂、胶囊、颗粒剂以及其他多种剂型。本发明采用常用的安全的辅料及常规设备，是一种广泛适用和高效、低成本的制备方法。

在一个具体技术方案中，使用了基质和表面活性剂；在另外一个具体技术方案中，使用了基质、表面活性剂和稳定剂。表面活性剂和稳定剂是依据具体情况选择性加入的。采用的基质及相关试剂均为生理相容性的，并经临床多年应用证实其安全可靠。调整基质配方可在一定范围控制药物粒子的粒径，以便适应不同药物靶组织的要求。由于该基质含多羟基，按文献和试验证明，作静脉输注具有长循环的特性，即隐形性。

本发明的方法的大致实施过程如下：在30~100℃加热条件和洁净环境（万级）下，将基质溶于水或亲水性有机溶剂，加入药物，如果必要可以加入表面活性剂和稳定剂；必要时调节酸度，搅拌使完全溶解。脱色，脱热原，过滤除菌，澄清液在加热下减压浓缩，固化，膨化，干燥。出料，粉碎为颗粒或粉末，供制剂用。

现在参考图1，详细说明本发明的方法。首先是将基质溶解在亲水性有机溶剂或者水中，基质可以是羟丙基倍他环糊精，或者含有羟丙基倍他环糊精的组合物，例如羟丙基倍他环糊精和磷脂的组合物。基质的组成不同，其溶解过程会有所不同。基质中的各个成分可以先后或者同时加入溶剂中。溶剂可以是水，或者其他适当的有机溶剂。溶解时的温度一般为30~100℃，优选为60~75℃，更优选为60~70℃。

为了促进溶解，可以进行搅拌。其中对于环境条件的要求，例如洁净环境（万级）下，应该视情况而定。是否加热也可以视溶质种类而定。

然后向溶解有基质的溶液中，加入药物，在溶液中形成药物与基质微结构的配合物。从微观而言，基质溶解于有机溶剂或者水形成了胶束、囊泡等微观结构，药物通过进入这些微观结构形成了配合物。这种配合物的形成改变了药物的物理性质，达到了本发明的目的。因此，本发明的一个方面就是制备药物配合物。胶束、囊泡等微观结构可以看作本发明提出的用于药物制备的特殊载体。但是这些微观结构具有通用性，本领域的技术人员可以自然联想到本发明没有提及的其他药物也可以应用这种载体。因此，本发明的一个方面是提出制备药物用的特殊载体。能够形成这种微观结构的物质和方法并不限于本发明所明确叙述的这些。将超分子结构用于改变药物的性质是本发明的主旨，任何应用这种思想的做法均可以看作利用了本发明。

在本发明中，也可以使用表面活性剂和稳定剂。其中表面活性剂可以在基质溶解后加入，或者在加入药物时加入，其作用在于促进胶束、囊泡等微观结构之间的相互作用。也可以加入稳定剂，优选在加入药物到基质溶液中以后加入，用于稳定超分子配合物。必要时，可以加入酸或碱。

在本发明中，形成的药物配合物是一种超分子有序体。由于药物是包裹进羟丙基倍他环糊精、磷脂等形成的微观结构中的，所以多种药物可以通过这种方式加以修饰。在本发明中修饰是以一种更广泛的涵义而使用的。修饰后的药物配合体的水溶性、生物相容性等将取决于包被在药物外面的物质的性质。药物则以一种相对独立的形式存在于内部，可以免受外界环境的直接作用。更进一步而言，在药物被包容进这些微观结构之后，还可以通过其他化学试剂作用，使上述微观结构中的分子发生交联或者其他物理化学变化；甚至于在微观结构的表面偶联上抗体等分子，以便将特定的药物输送到特定部位。

通过减压浓缩，可以从上述含有超分子有序体的溶液中制备出纳米级固体药物。减压浓缩的温度控制在30~100℃，优选为60~75℃，更优选为60~70℃。减压浓缩促进了羟丙基倍他环糊精、磷脂等分子间的相互作用，使得上述超分子有序体的外围变成相对致密的结构。而其中的药物则相对处于封闭的内部环境中，有可能以多种形态存在，比如液态、半液态、固态、半固态、晶体或者混合形式存在。

也有可能是溶液形式。因此，本发明所提供的药物处于一种特殊的物理状态下：也就是外围为一种或者多种双亲性物质形成的薄膜或者包衣，内部为药物或者含有药物的物质。根据本发明的方法制备的药物配合物的一个特征就是其大小在为颗粒直径在1nm至约300nm，优选30 nm至约300nm，更优选50nm至约200nm，平均直径为100~200nm。

减压浓缩以后，配合物表面物质变得相对致密，从外观而言这种配合物可以看作固体颗粒。如上所述，配合物内部的药物可以为其他形态，比如液态。所以本发明所述纳米级固体药物，是从其外观形态和颗粒大小上命名的。其实，配合物表面的物质，比如羟丙基倍他环糊精、磷脂等，也不一定是一般的固态。实际上，它们只是一种相对致密、排列有序的结构，是一种容纳药物的微型结构如液晶态。所以本发明更加强调的是药物和其外围包被物质的不同，以及这种不同改变了内部药物的溶解特性等。

本发明的一个方面就是发现了用于容纳药物的微型结构。

在本发明中，减压浓缩也可以使用其他方法进行例如喷雾干燥。只要可以稳定其中形成的配合物，任何方法均可以使用。比如超声处理、剧烈搅拌等方法。将配合物转化为固体颗粒可以使用多种方法以及这些方法的组合使用。其中如果配置冷凝系统，蒸发出的溶剂可以循环使用。

配合物固化后，主要是指配合物外层物质，例如羟丙基倍他环糊精、磷脂等的固化，其中包容的药物就被包被起来，处于相对独立的状态下。对于这种物质还可以经过膨化、干燥等处理，就能得到膨松多孔的固体。为粉末或者颗粒状。

用双亲物质包被的药物颗粒或者液滴适用于配制为多种剂型，用于医疗。比如制成口服或注射制剂等。

在本发明中，术语“纳米”适用于表示药物学上的量级，是指颗粒的直径在1000纳米以下。因此，在药物学上，本发明制备的药物配合物的大小在纳米水平。

在本发明的一个实施方案中，制备了注射用紫杉醇。这种注射用紫杉醇（纳米粒）不含聚氧乙烯蓖麻油，是一种消除致敏性的制剂。参考图2，先将羟丙基倍他环糊精在水溶液中形成胶束，磷脂在水中形成囊泡，用适宜的表面活性剂将两种特性融合，在水溶液中构成一种多元的稳定的双亲体系。再将药物以分子态结合于其中，形成均相系统。浓缩干燥制成无菌的疏松颗粒或粉末，参考图3，为注射用紫

杉醇粒子（在水中）的粒径透射电镜图（5万倍），其中粒子直径<50nm的为绝大多数。这种颗粒或粉末在水中能迅速溶解，由于在水中的溶解度较制备时低，析出药物，所以形成微乳，亚微乳状液。按本法制备的注射用紫杉醇（紫杉醇纳米粒）的药效实验，是试验其抗肿瘤作用。选用三种瘤株，肝癌（H22），肉瘤（S-180），肺癌（Lewis Lung Cancer, LLC），在ICR种及C57BL/6种小鼠接种，于次日给药作药效试验--抑瘤试验，与临床应用的紫杉醇注射液（北京协和药厂，批号020202）比较，按临床剂量和浓度以静脉注射，腹腔注射，灌胃三种途径给药，试验结果说明抑瘤率优于市售制剂。

两种制剂的小鼠急性毒性试验LD<sub>50</sub>分别为84.73mg/kg 和84.55mg/kg两者无差别。

#### 附图说明

图1为本发明的方法的工艺流程图。

图2为注射用紫杉醇的工艺流程图。

图3为注射用紫杉醇粒子（在水中）的粒径透射电镜图（5万倍）。可见制剂以<50nm的粒子为绝大多数。

#### 实施例

下面是用实施例对本发明进行更详细的说明，结合附图可以对本发明有更完整的认识。但是应该理解的是，本发明可以有各种各样的变化，这些变化只要遵循了本发明的精神和实质也应该包括在本发明之中。本发明仅受所附权利要求书的限制。实施例仅仅是为了说明的目的，而不可看作是对本发明的限制。

#### 实施例1. 例举性原料配方

##### 1. 注射用紫杉醇

规格：30mg/2.5g

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	60
	磷脂	8
	吐温80	9
主要参数：	载药量%	1.2

## 2.注射用蒿甲醚

规格：60mg/2.2g

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	31.5
	磷脂	3
	吐温80	1.5
主要参数：	载药量%	2.7

## 3.注射用双氢青蒿素

规格：40mg/1.5g

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	31.5
	磷脂	3
	吐温80	3
主要参数：	载药量%	2.7

## 4. 白消安

规格：2mg

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	17
	磷脂	1.7
	吐温80	0.75
主要参数：	载药量%	5.1

## 5. 注射用尼莫地平

规格：12mg/0.9g

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	64
	磷脂	3.5
	吐温80	5
主要参数：	载药量%	1.3

## 6. 尼莫地平供口服10. 制剂

规格：20mg/片

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	7.5
	磷脂	1.0
	柠檬酸	0.5
	吐温80	1.0
主要参数：	载药量%	10

## 7.尼群地平供口服制剂

规格：10mg/片

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	13.5
	磷脂	1.0
	柠檬酸	0.5
	吐温80	1.0
主要参数：	载药量%	6.3

## 8.注射用地西洋

规格：10mg/0.1g

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	8
	磷脂	1
主要参数：	载药量%	11

## 9.注射用桂利嗪

规格：20mg/0.22g

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	8
	磷脂	1
	吐温80	0.5
主要参数：	载药量%	10.5

## 10.硝苯地平

规格：5,10,20mg/片

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	8
	磷脂	1.0
	聚维酮	2
	吐温80	2
主要参数：	载药量%	7.7

## 11. 洛伐他汀

基质配方：	羟丙基倍他环糊精	36.5
	磷脂	1.0
	吐温80	1.5
主要参数：	载药量%	2.5

## 12、辛伐他汀

基质配方:	羟丙基倍他环糊精	36.5
	磷脂	1.0
	吐温80	1.5
主要参数:	载药量%	2.5

## 实施例2.

## 注射用紫杉醇的制备

在制备中，所用材料为：羟丙基倍他环糊精（注射用）Hydroxypropy- $\beta$ -Cyclodextrin for Injection；大豆磷脂（注射用）Soya Phospholide for Injection；辅助剂聚山梨酯80 Polysorbate-80 (Tween 80)；聚维酮K<sub>30</sub>，Polydane K<sub>30</sub>或K<sub>15</sub>（PVP K<sub>30</sub>或K<sub>15</sub>）；和小分子右旋糖酐等。

制备注射用紫杉醇（纳米粒）30mg/2.5g（支）的配方为：

紫杉醇	1g
羟丙基倍他环糊精（注射用）	60g
磷脂（注射用）	8g
聚维酮K <sub>30</sub>	5g
聚山梨酯80	9g

---

30mg/2.5g（支）

根据常规测定本发明载药量%： 1.19。

调整配方改变基质，辅助剂的比例，可在一定范围内影响药物的溶解度和控制粒子的粒径，以适应用药的要求。

配方中的基质（载体）及辅助剂均为生理相容性的，安全和易于购买。其中，聚维酮为混悬稳定剂，聚山梨酯80为表面活性剂O/W型。

制备方法为：在洁净环境下，按配方将基质溶于适量亲水有机溶剂中，加入辅助剂搅拌使完全溶解，加热至30~100℃，加活性碳脱色，脱热原，过滤，澄清液加入紫杉醇，溶解后，过滤除菌，滤液置于配有冷凝器和溶剂回收系统的旋转反应罐中，于30~100℃（最佳温度60~70℃），100~120（转）减压浓缩，固化，膨化固结后，减压干燥2~3小时，出料，按需要粉碎为颗粒或粉末，直接分装为注射用粉针剂。收率>98%。

成品具有如下性状:

#### 1. 性状

本品为白色或近白色无定形颗粒或粉末,具引湿性。无臭或微有豆腥气(豆磷脂气味)。

#### 2. 溶解性

在稀醇中溶解为澄明溶液,水中溶解同时析出微粒、自行乳化均匀分散为微乳、亚微乳状溶液,均匀混悬,相对稳定。

#### 3. 粒径及粒径分布

本品制备时为均相系统,加水(或注射用溶剂)溶解时因在水中的溶解度降低析出微粒,同时由于羟丙基倍他环糊精,磷脂,聚维酮K<sub>30</sub>以及聚山梨酯80的存在使析出的微粒细小和不易聚集,相对稳定。通过透射电镜图片观察并统计图片中粒子的粒径及其分布。以下是溶解后立即,1小时及2小时观察的结果。

当浓度为临床应用浓度300mg/1000ml时,粒径分布如下表:

时间/粒径	<50nm	50~100nm	100~150nm	200nm
立即	1474	20	0	0
	1360	19	0	0
1 h	1754	29	1	0
2 h	1272	41	3	1

制剂经室温贮存和加速试验后,加水溶解观察,粒径无增大倾向,贮存对粒子粒径的稳定性无影响。

#### 4. 安全性

急性毒性试验以市售紫素作对照,两者相同。

#### 5. 药效比较

以市售紫素作对照的三株小鼠肿瘤瘤株:肝癌(H22),肉瘤(S-180),肺癌(Lewis Lung Cancer,LLC),以临床用药浓度和剂量试验时,抑瘤率较市售品高27~49.7%,显示药效增强。

#### 临床应用

本品临用前以葡萄糖注射液或氯化钠注射液溶解,浓度为300mg/1000ml/次 3小时输注、三周(或四周)一次疗法。或浓度为100mg/300~500ml/次、一周一次疗法,也适用于400mg/1000ml/次大剂量疗法。



## 工业上利用的可能性

本发明以羟丙基倍他环糊精与磷脂为基质，根据超分子化学胶束、囊泡等分子聚集体的特性，以亲水性有机溶剂和水为条件，在加温和减压下制备的纳米药物为疏松、多孔的无菌颗粒或粉末，直接供静脉输注制剂，具靶向性、一定的缓释性和长循环性。作口服固体制剂，可口融，具速释性，速效和提高生物利用度。该纳米药物可采用安全的辅料和常规的设备和方法，普遍适用和易于大规模生产。本发明提供的抗癌药紫杉醇静脉注射剂，其中不含聚氧乙烯蓖麻油无致敏性，其安全性和药效优于市售紫杉醇注射液。

## 权利要求书

1、一种固体纳米药物的制备方法，包括：

- A.提供含有双亲物质的溶液；
- B.将药物加入所述双亲物质的溶液中；
- C.形成药物与双亲物质的配合物；和
- D.减压浓缩使配合物转变为固体颗粒。

2、根据权利要求1所述的制备方法，其中所述双亲物质选自羟丙基倍他环糊精、磷脂或它们的组合。

3、根据权利要求1所述的制备方法，其中溶解所述双亲物质的溶剂选自亲水性有机溶剂、水或它们的组合。

4、根据权利要求2所述的制备方法，其中所述双亲物质为羟丙基倍他环糊精和磷脂，其质量比为1:0.05~0.3。

5、根据权利要求1所述的制备方法，其中溶解所述双亲物质是在30~100℃下进行。

6、根据权利要求5所述的制备方法，其中溶解所述双亲物质是在60~75℃下进行。

7、根据权利要求1所述的制备方法，其中所述药物选自：紫杉醇；蒿甲醚；双氢青蒿素；白消安；尼莫地平；尼群地平；硝苯地平；地西泮；桂利嗪；洛伐他汀；以及辛伐他汀的至少一种。

8、根据权利要求1所述的制备方法，其中所述药物与所述双亲物质形成的配合物的颗粒直径在300nm以下，外围是双亲物质，内部是药物。

9、根据权利要求1和7中任一项所述的制备方法，其中可以进一步使用稳定剂和表面活性剂。

10、根据权利要求9所述的制备方法，其中所述表面活性剂为聚山梨酯80。

- 11、根据权利要求10所述的制备方法，其中所述稳定剂选自聚维酮K<sub>30</sub>或K<sub>15</sub>（PVP）和右旋糖酐40、70。
- 12、根据权利要求1至11任一项所述的制备方法制备的固体纳米药物。
- 13、根据权利要求12所述的固体纳米药物，其中所述药物为紫杉醇。
- 14、根据权利要求12或13所述的固体纳米药物，其特征在于可用于静脉输注，腹腔注射，雾化吸入或口服治疗。
- 15、一种用权利要求12所述的固体纳米药物配制的注射液。
- 16、根据权利要求15所述的注射液，其中所述药物为紫杉醇。
- 17、一种药物配合物的制备方法，该方法包括：
  - A.提供含有双亲物质的溶液；
  - B.将药物加入所述双亲物质的溶液中；和
  - C.形成药物与双亲物质的配合物。
- 18、根据权利要求17所述的药物配合物的制备方法，其特征在于：  
还包括将所述配合物减压浓缩制备为无菌固体颗粒的工序。
- 19、根据权利要求17或18所述的制备方法，其中所述双亲物质选自羟丙基倍他环糊精、磷脂或它们的组合。
- 20、根据权利要求17所述的制备方法，其中溶解所述双亲物质的溶剂选自亲水性有机溶剂、水或它们的组合。
- 21、根据权利要求1所述的制备方法，其中所述药物选自：紫杉醇；蒿甲醚；双氢青蒿素；白消安；尼莫地平；尼群地平；硝苯地平；地西泮；桂利嗪；洛伐他汀；以及辛伐他汀的至少一种。

1/3

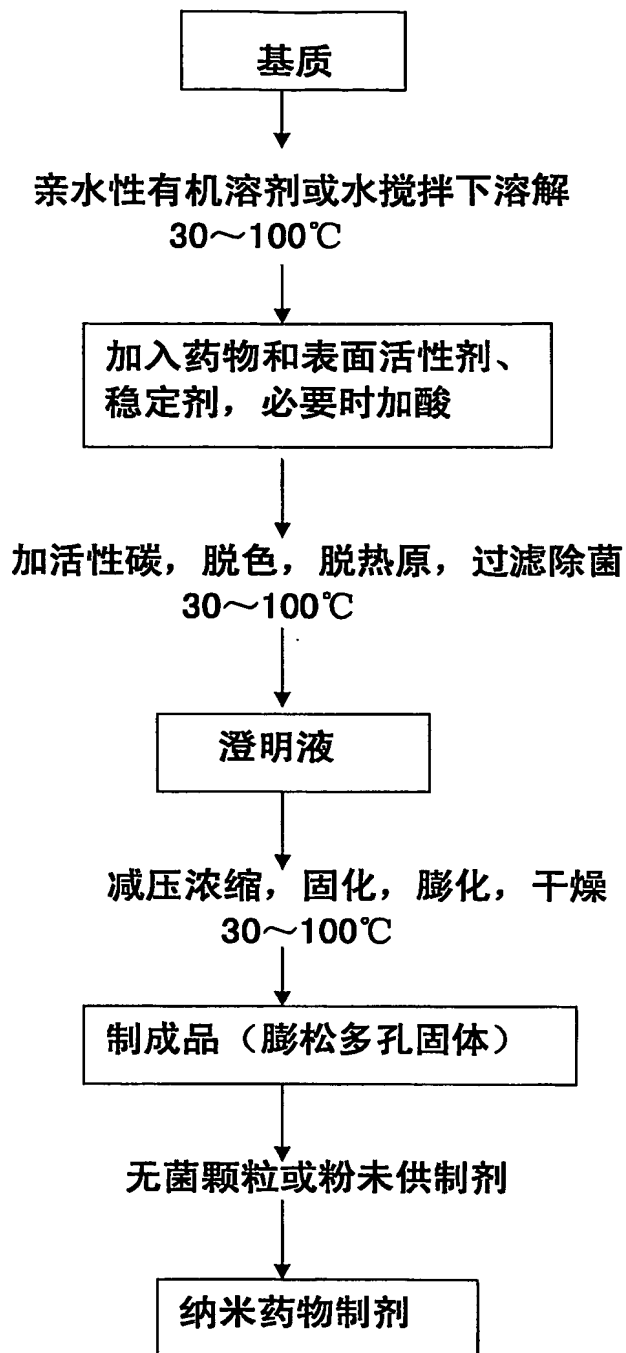


图 1

2/3

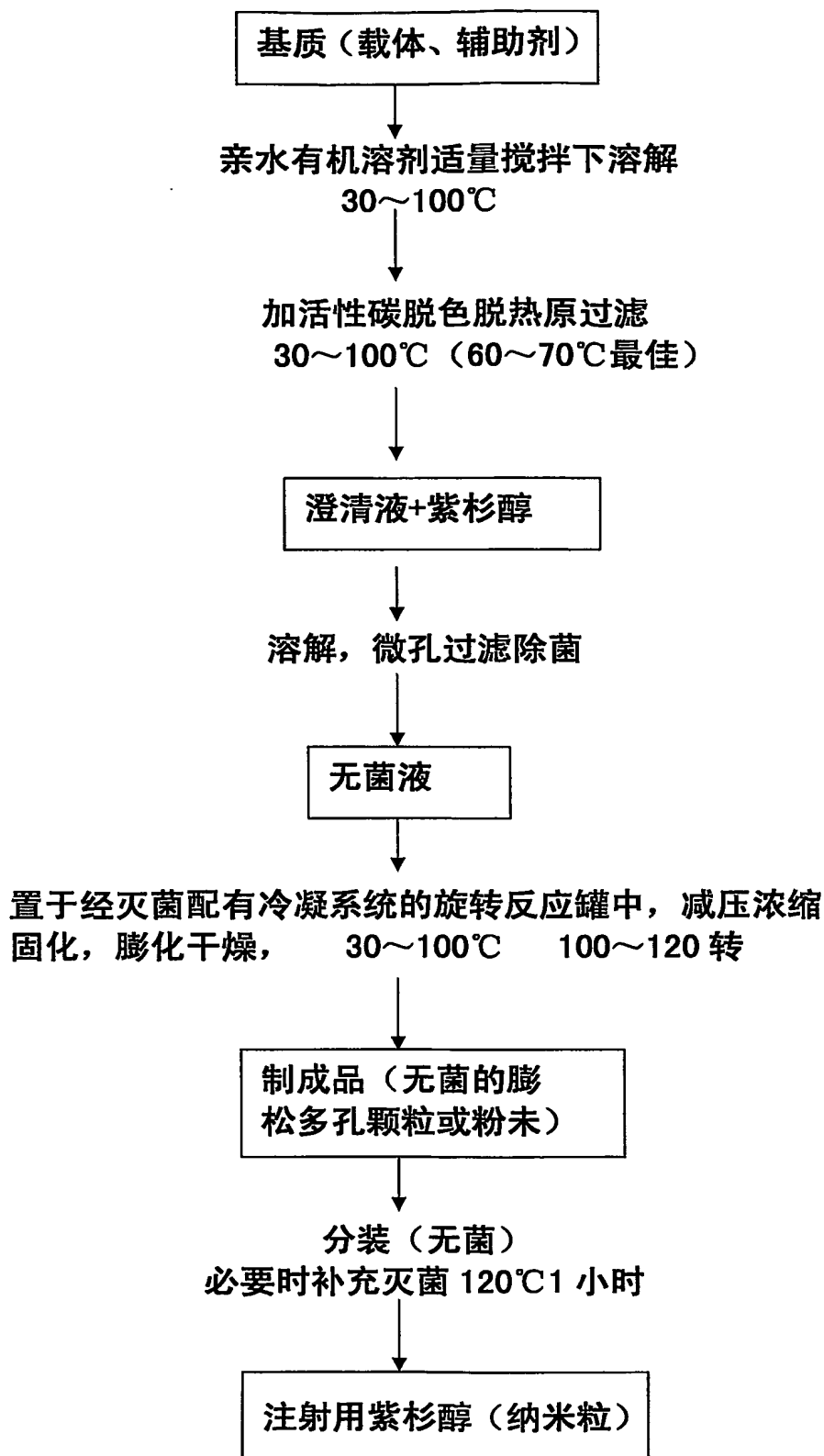


图 2

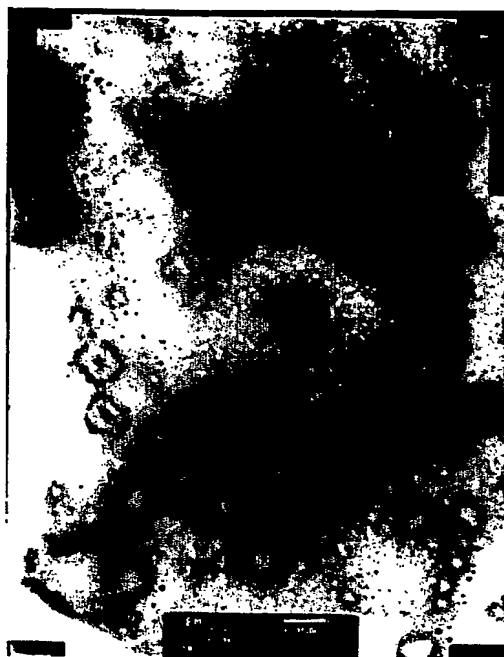


图 3

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN03/00663

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup>: A61K47/40,47/24,A61K9/14,9/127,9/10,A61K31/337

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

WPI+EPODOC+PAJ : IPC<sup>7</sup>: A61K47/40,47/24,47/06,A61K9/14,9/127,9/10,9/08A61K31/337

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
CNPAT

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI+EPODOC+PAJ+CNPAT: cyclodextrin、phosphatide,phospholipid,phospholipin、nano,water-insoluble

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	CN ,A, 1424035, 18.JUN.2003(18.06.03) (XU Xinsheng ET AL), see whole document	1-3,7-9,12,17-21
P,Y	see above	4-6,10-11,13-16
X	WO,A1,0066635, 09.NOV.2000(09.11.00)(COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE[FR/FR]),see pages1,4,19,claims15-16	1-3,8-9,17-20
Y	see above	4,-7,10-16,21
X	WO,A1,9216196,01.OCT.1992(01.10.92)(NOVO NORDISK),see abstract, pages4,8, examples, claims	1-3,8-9,17-20
Y	see above	4,-7,10-16,21
X	EP,A1,0132027, 23.JAN.1985(23.01.85)(TAISHO PHARM.CO.LTD), see whole document	1-3,8-9,17-20
Y	see above	4,-7,10-16,21
X	EP,A2,0602700, 22.JUN.1994(22.06.94)(STERLING WINTHROP INC.), see whole document	1-3,8-9,17-20
Y	同上	4,-7,10-16,21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 21.NOV.2003(21.11.03)	Date of mailing of the international search report 04 DEC 2003(04.12.03)
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer WANG JINGJING Telephone No. 86-01-62085257



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN03/00663

patens cited in serach report	date of publication	family members of the cited patents	date of publication
W00066635A1	2000-11-09	JP2002543249T	2002-12-17
		FR2792942 A1	2000-11-03
		EP1177217 A1	2002-02-06
W09216196A1	1992-10-01	ZA9202006 A	1992-11-25
		AU1468792 A	1992-10-21
EP0132027A	1985-01-23	JP59216820 A	1984-12-06
		ES8505650 A	1985-10-01
		CA1212324 A	1986-10-07
		DE3473227G	1988-09-15
		US4849451 A	1989-07-18
		JP1057096 B	1989-12-04
		EP0132027 B	1988-08-10
EP0602700A2	1985-01-23	US5326552 A	1994-07-05
		CA2107165 A	1994-06-18
		JP6192131 A	1994-07-12
		EP0602700 A3	1994-12-21
		US5447710 A	1995-09-05
		AU664115 B	1995-11-02



## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN03/00663

## A. 主题的分类

IPC<sup>7</sup>: A61K47/40,47/24,A61K9/14,9/127,9/10,A61K31/337

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

WPI+EPODOC+PAJ :IPC<sup>7</sup>: A61K47/40,47/24,47/06,A61K9/14,9/127,9/10,9/08A61K31/337

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利、中国期刊网

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI+EPODOC+PAJ+CNPAT:环糊精、磷脂、纳米、难溶、cyclodextrin、phosphatide,phospholipid,phospholipin、nano,water-insoluble

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
P,X	CN,A,1424035,2003年6月18日(18.06.03)(徐新盛 等), 参见全文	1-3,7-9,12,17-21
P,Y	同上	4-6,10-11,13-16
X	WO,A1,0066635,2000年11月9日(09.11.00)(法国原子能委员会), 参见第1,4,19页, 权利要求15-16	1-3,8-9,17-20
Y	同上	4,-7,10-16,21
X	WO,A1,9216196,1992年10月1日(01.10.92)(诺沃挪第克公司), 参见摘要,第4,8页,实施例, 权利要求书	1-3,8-9,17-20
Y	同上	4,-7,10-16,21
X	EP,A1,0132027,1985年1月23日(23.01.85)(大正制药株式会社), 参见全文	1-3,8-9,17-20
Y	同上	4,-7,10-16,21
X	EP,A2,0602700,1993年06月22日(92.06.94)(施特灵温思罗普有限公司), 参见全文	1-3,8-9,17-20
Y	同上	4,-7,10-16,21

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

## \* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

2003年11月21日(21.11.03)

国际检索报告邮寄日期

04.12<sup>日</sup> 2003 (04.12.03)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路6号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员

王晶晶

电话号码: 86-10-62085257



检索报告  
关于同族专利成员的情报

申请号  
PCT/CN03/00663

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
W00066635A1	2000-11-09	JP2002543249T	2002-12-17
		FR2792942 A1	2000-11-03
		EP1177217 A1	2002-02-06
W09216196A1	1992-10-01	ZA9202006 A	1992-11-25
		AU1468792 A	1992-10-21
EP0132027A	1985-01-23	JP59216820 A	1984-12-06
		ES8505650 A	1985-10-01
		CA1212324 A	1986-10-07
		DE3473227G	1988-09-15
		US4849451 A	1989-07-18
		JP1057096 B	1989-12-04
		EP0132027 B	1988-08-10
EP0602700A2	1985-01-23	US5326552 A	1994-07-05
		CA2107165 A	1994-06-18
		JP6192131 A	1994-07-12
		EP0602700 A3	1994-12-21
		US5447710 A	1995-09-05
		AU664115 B	1995-11-02